

HEMOFILTRATION AND PLASMAFILTRATION DEVICES AND METHODS

Publication number: JP9507414T

Publication date: 1997-07-29

Inventor:

Applicant:

Classification:

- International: A61M1/34; A61M1/16; B01D61/00; B01D61/14; B01D61/24; B01D61/28; B01D61/30; B01D61/58; B01D63/02; B01D63/16; B01D65/08; A61M1/10; A61M1/26; A61M1/30; A61M1/34; A61M1/16; B01D61/00; B01D61/14; B01D61/24; B01D61/58; B01D63/02; B01D63/16; B01D65/00; A61M1/10; A61M1/30; (IPC1-7): A61M1/34; A61M1/34; B01D61/28; B01D61/30; B01D63/02

- european: A61M1/16R2; B01D61/00; B01D61/14; B01D61/24; B01D61/58; B01D63/16; B01D65/08B10B

Application number: JP19950518691T 19950111

Priority number(s): WO1995US00395 19950111; US19940180080 19940111

Also published as:

WO9518671 (A1)
EP0739234 (A1)
EP0739234 (A4)
EP0739234 (A0)
BR9506474 (A)

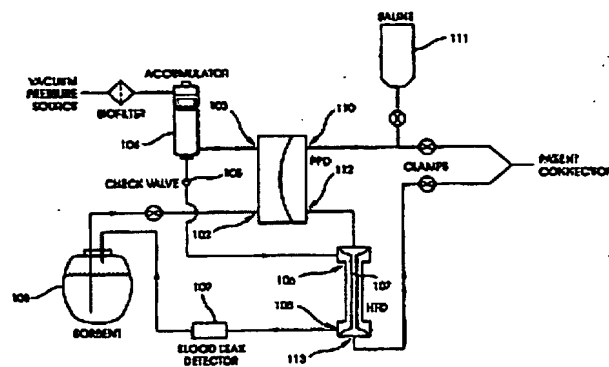
more >>

Report a data error here

Abstract not available for JP9507414T

Abstract of corresponding document: **WO9518671**

Devices and methods for providing extracorporeal treatment of blood for effective plasmafiltration or hemofiltration are disclosed. The device incorporates a hollow fiber membrane device (HFD) connected in series with a parallel plate dialyzer (PPD). Sorbent suspension from a sorbent bag (101) first passes through the sorbent inlet (102) of the PPD, exits through sorbent outlet (103), is drawn into accumulator reservoir (104), is expelled from accumulator reservoir (104) and passes through check valve (105) in response to alternating positive pressure and negative pressure applied to the accumulator reservoir (104). The sorbent suspension then passes into HFD inlet (106) and through the outer chamber of the HFD, thus agitating and mixing the sorbent suspension into contact with exterior surfaces of the hollow fibers (107) in the HFD. Sorbent suspension exits the HFD from outlet (108) and passes through blood leak detector (109) and back into the sorbent bag (101).



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-507414

(43) 公表日 平成9年(1997)7月29日

(51) Int. Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I
A 6 1 M 1/34	5 0 1	7603-4C	A 6 1 M 1/34
	5 0 0	7603-4C	
	5 0 5	7603-4C	
B 0 1 D 61/28		9538-4D	B 0 1 D 61/28
61/30		9538-4D	61/30
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 36 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願平7-518691
 (86) (22) 出願日 平成7年(1995)1月11日
 (85) 翻訳文提出日 平成8年(1996)7月11日
 (86) 国際出願番号 PCT/US95/00395
 (87) 国際公開番号 WO95/18671
 (87) 国際公開日 平成7年(1995)7月13日
 (31) 優先権主張番号 08/180, 080
 (32) 優先日 1994年1月11日
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

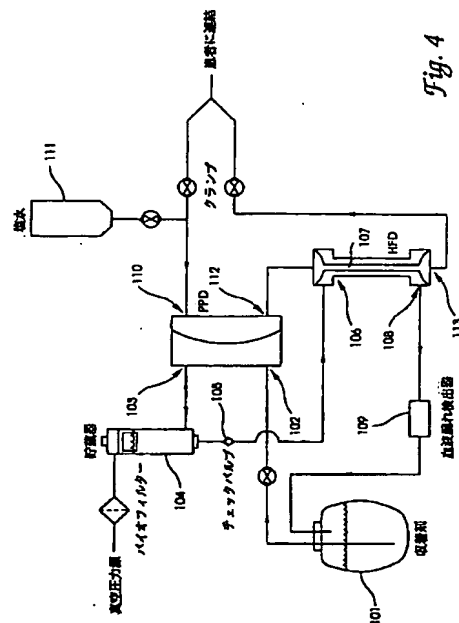
(71) 出願人 ヘモクレンズ・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国インディアナ州47906, ウ
 エスト・ラファイエット, ケント・アベニ
 ュー 2700
 (72) 発明者 アシュ, スティーヴン・アール
 アメリカ合衆国インディアナ州47905, ラ
 ファイエット, パーシュイング・ドライブ
 3736
 (74) 代理人 弁理士 湯浅 恭三 (外6名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液濾過及び血漿濾過装置及び方法

(57) 【要約】

効率的な血漿濾過または血液濾過のための血液の体外処理を与える装置及び方法が開示される。本装置は平行プレート透析器 (PPD) に連続して連結された中空繊維膜装置 (HFD) を組み込んでいる。収着剤バッグ (101) からの収着剤は、アキュムレータ貯蔵器 (104) にかげられる交互の正圧及び負圧に反応して、最初に PPD の収着剤入口 (102) を通過し、収着剤出口 (103) を通じて出、アキュムレータ貯蔵器 (104) 内へ引き込まれ、アキュムレータ貯蔵器 (104) から追い出され、そしてチェックバルブ (105) を通過する。収着剤サスペンションは次に HFD 入口 (106) に入り、そして HFD の外側チャンバーを通り、HFD 中の中空繊維 (107) の外表面と接触する収着剤サスペンションを攪拌、混合する。収着剤サスペンションは出口 (108) から HFD を出て、そして血液漏れ検出器 (109) を通り、そして収着剤バッグ (101) へと戻る。



【特許請求の範囲】

1. 血液毒素を除去するための濾過方法であって、

蛋白結合及び／または中分子量血液毒素を含む流体を、中空繊維膜の内部を通過させること；

前記の流体の通過の間、中空繊維膜の外表面に対して収着剤サスペンションを循環させること；

前記の流体の通過及び収着剤サスペンションの循環の間、流体またはその画分を交互に、膜の内部から出しそして膜の内部に再度入れること、前記出る流体または画分は蛋白結合及び／または中分子量血液毒素を含み、そして前記流体からの前記毒素の除去を達成するために前記収着剤サスペンションと接触するを含んで成る前記の方法。

2. 前記中空繊維膜が血液濾過膜であり、これによって中分子量の毒素が前記流体から除去される、請求項1に記載の方法。

3. 前記中空繊維膜が血漿濾過膜であり、これによって中分子量の毒素及び蛋白結合毒素が前記流体から除去される、請求項1に記載の方法。

4. 前記流体が血液である、請求項1に記載の方法。

5. 前記血漿濾過膜がアルブミンを、それより大きな蛋白に対する選択性を伴って通す、請求項3に記載の方法。

6. 中空繊維膜；

前記中空繊維膜の内部と流動的に連結され、かつ前記中空繊維膜の内部を通して、中分子量及び／または蛋白結合血液毒素を含む流体を通過させるのに適合したポンプ；

前記中空繊維膜を囲むチャンバー、前記チャンバーは収着剤サスペンションの供給源に流動的に連結されている；

収着剤サスペンションを、該チャンバーを通し、かつ前記中空繊維膜の外表面に対して循環させるために適合したポンプ；並びに

中空繊維膜の内部を通して前記流体またはその画分を交互に前記内部から出しそして前記内部へ再度入れるための手段

を含んで成る血液透析装置。

7. 前記中空繊維膜が血液濾過膜である、請求項6に記載の装置。

8. 前記中空繊維膜が血漿濾過膜である、請求項6に記載の装置。

9. 前記血漿濾過膜がアルブミンを、それより大きな蛋白に対する選択性を伴って通す、請求項8に記載の装置。

10. 前記装置と流動的に連続して連結された、前記流体を透析するために適合した透析機器をさらに含む、請求項6に記載の装置。

11. 血液または血液画分の体外処理のための装置内で吸着剤サスペンションを循環させるための方法であって、前記方法は次の工程：

膜によって分離された収着剤循環回路及び血液循環回路を有する前記装置を与えること、前記膜は、前記収着剤サスペンション循環回路にかけられる交互の正圧及び負圧に応答して膨張及び収縮するために柔順に形成されており、そしてそれによって前記収着剤サスペンション循環回路を通して収着剤サスペンションを進める；

前記収着剤サスペンション循環回路に流動的に連結されているアキュムレータ貯蔵器であって、前記アキュムレータ貯蔵器にかけられる交互の負圧及び正圧に応答して収着剤サスペンションを蓄積しそして追い出すために操作できる前記アキュムレータ貯蔵器を与えること、前記アキュムレータ貯蔵器はこれによって前記収着剤循環回路へ交互の負圧及び正圧を伝達する；

交互の正圧及び負圧を前記アキュムレータ貯蔵器にかけて、これらを前記収着剤循環回路へ伝達し、そして前記柔順な膜を膨張及び収縮させることによって前記収着剤サスペンション回路を通して前記収着剤サスペンションを進めることを含んで成る、前記の方法。

12. 前記膜が透析膜である、請求項11に記載の方法。

13. 前記膜が不透過性膜である、請求項12に記載の方法。

14. 血液または血液画分の体外処理のための装置であって、

膜によって分離された収着剤循環回路及び血液循環回路、前記膜は前記収着剤循環回路にかけられる交互の正圧及び負圧に応答して膨張及び収縮するために柔順に形成されており、そしてそれによって前記収着剤サスペンション循環回路を

通して収着剤サスペンションを進める；

前記収着剤サスペンション循環回路に流動的に連結されているアキュムレータ貯蔵器であって、前記アキュムレータ貯蔵器にかけられる交互の負圧及び正圧に応答して収着剤サスペンションを蓄積しそして追い出すために操作でき、これらによって前記アキュムレータ貯蔵器は前記収着剤サスペンション循環回路へ交互の負圧及び正圧を伝達する、前記アキュムレータ貯蔵器；

アキュムレータ貯蔵器に流動的に連結された正圧及び負圧源、交互の正圧及び負圧が前記アキュムレータ貯蔵器に交互にかけられたとき、これらは前記収着剤循環回路へ伝達されて、前記柔順な膜を膨張及び収縮し、それによって前記収着剤サスペンションは前記収着剤サスペンション循環回路を通して進められるを含んで成る、前記の装置。

15．前記膜が透析膜である、請求項14に記載の装置。

16．前記膜が不透過性膜である、請求項14に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

血液濾過及び血漿濾過装置及び方法

本出願は1992年2月6日出願の米国特許出願07/832,080号（現在係属中）の一部継続出願である。

発明の背景

本発明は概して、血液または血液濾液若しくは血漿のような血液画分を身体外で処理してそれらから毒素 (toxins) を選択的に除去するための方法に関する。

背景として、患者から、彼らの血液の体外処理によって毒素を除くための安全で有効な方法を発見するために広範囲にわたる努力がなされてきた。これらの努力は感染、肝硬変、毒素ダメージまたは他の原因による肝不全の体外処理のための方法に向けられた多くの研究を含む。多くの方法は昏睡または肝不全の原因であると教示される小分子毒素、蛋白結合分子またはより大きい分子を除く目的について提案されてきた。今までは、アンモニア、フェノール類、メルカプタン類、短鎖脂肪酸、芳香族アミノ酸、神経インヒビター (GABA, グルタメート)、偽神経伝達物質 (オクトパミン) 及び胆汁酸塩のような非蛋白結合小分子によって起こる悪影響を支持する証拠が示されてきた。これらの内で、フェノール類及びメルカプタン類並びにビリルビン及びバクテリアエンドトキンも強い蛋白結合毒素として考えられ、したがって、血液から効率的に除くことはさらに困難である。さらに効率的に除去するのが困難な約300～約10,000の分子量を有する、種々の肝不全の中 (middle) 分子量毒素が存在する。

処理の特定の様式として従来提案されそして使用されたものは、肝細胞と接触する不均質 (heterogenous) 肝臓片またはパスト (paste) 膜上の血液灌流を含む。提案または使用されるさらなるものは被覆炭素またはマクロ網状樹脂のカ

ラムを通す血液灌流 (hemoperfusion)、血液交換、血漿交換を伴うプラズマフェレシス、ビリルビン結合及び芳香族アミノ酸結合収着剤を通しての血漿灌流を伴うプラズマフェレシス、標準的血液透析、アミノ酸透析物及び血漿交換を伴う標準的血液透析、高透過性血液透析、木炭含浸膜による透析、連続した血液濾過 (hemofiltration)、腹膜透析、経口収着剤並びに他の多くの治療であった。

これらの従来に提案された処理のいくつかは第2及び3ステージの昏睡で神経学上の改善を生み出し、そして損傷後の肝臓再生を助けたが、これらは呼吸装置付きの第4ステージの昏睡の患者に多くの臨床的改善を与えなかった。さらに、これらの種々の処置は各々、利点を相殺する患者への悪影響を生み出した。概略は、Ash, S. R. の「エンセファロパシーを伴う急性肝不全の処置」：A Review, Int. J. of Artif. Organs, 第14巻、1991～1995頁（1991年）を参照されたい。

例えば、毎日の木炭血液灌流は肝臓不全及びコマーの患者の神経学的及び生理学的改善を示したが（Winchester, J. F., 「透析による腎臓機能の置換における血液灌流」（Marher, J. F. 編）, Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 439～459頁（1989年））、それにもかかわらず血液灌流は全身の抗凝血を必要とし、そして血液から凝固因子及び血小板を枯渇もさせる。さらに、血液灌流に使用する比較的大きな収着剤粒体は限られた表面積を有する（約100～10,000m²）。結果として、有効な収着剤表面積は2～3時間で飽和し、結合した化学物質のクリアランスは急速に減少し、そして新しいカラムが使用されなければならない。

さらに、木炭血液灌流の臨床的利点は生物的不適合性の悪影響によって相殺される。一例において、脳内圧力を含む積極的な集中的な患者管理で処置された急性肝不全の患者の管理された研究は、血液灌流で処置された患者が積極的な集中的な患者管理のみで処置された患者に比べて一般的に低い生存率を有すること

を示した。唯一の例外は、A型またはB型肝炎による急性肝不全を有する患者について言及し、彼らについては木炭灌流で処置されたときの「改善された生存の傾向」が報告される。O' Gray J. G. らの「急性肝不全における木炭血液灌流及び予後兆候因子の試験」, Gastroenterology, 第94巻、1186～92頁（1988年）。

説明したように、標準的な血液透析（すなわち、透析物溶液のみに対する血液の透析）は肝不全のための可能性のある処置として研究されてきた。しかし、血

液透析の利点は肝不全の毒素として知られていない物質（例えば尿素）の除去によって同様に不明瞭にされ得る。さらに、血液透析は移動を制限する大量の透析物溶液の使用を必要とし、これは機械の複雑性を増すか、または代わりに透析物を再生するための収着剤カラムの用意を必要とする。

この広範囲にわたる背景の観点から、可溶性及び蛋白-結合毒素の両方を含む毒素を効率的に除去するための、血液または血液画分の体外処理のための改善された装置及び方法の必要性がある。本発明はこれらの必要性を扱う。

本発明の概要

本発明は、蛋白-結合及び中分子量毒素の除去に高度に有効な新規な濾過方法（例えば血液濾過または血漿濾過法）を提供する。本発明の方法は、蛋白-結合血液毒素または中分子量血液毒素を含む血液のような流体を、中空繊維膜の内部を通す工程、中空繊維膜の外表面に対して収着剤サスペンションを循環する工程を含む。追加の工程として、血液の通過及び収着剤サスペンションの循環の間に、血液の血漿画分を膜の内部から交互に出し、そして再度入れる。それによって、血液血漿は膜の内部から出る時に収着剤サスペンションと接触し、該血液からの毒素を除去を達成する。本発明のこの態様は全血に優先して適用される。しかし、本発明はそのように限定されるものではなく、中分子量血液毒素及び／または蛋白結合血液毒素（例えば分離された血液血漿のような血液画分）を含む他の流体、

または血液濾液のような他の血液毒素含有流体の処理にも適用できる。

本発明の他の好ましい態様は、血液、血液血漿または血液濾液のような流体から蛋白結合または中分子量毒素を除去するために高度に有効な装置を提供する。本発明の好ましい装置は中空繊維膜、及び中空繊維膜の内部と流動的に連結されかつその内部を通して血液（または毒素を含む他の流体）を通過させるのに適合したポンプを含む。本装置はさらに中空繊維膜を囲むチャンバーを含み、該チャンバーはさらに固体粒子状吸着剤を含む収着剤サスペンションの供給源（supply）に流動的に連結されている。ポンプは収着剤サスペンションを該チャンバーを通して、かつ中空繊維膜の外表面に対して循環するために適合する。膜の内部を

通過する血液または他の流体またはそれらの画分を交互に中空繊維膜の内部から出しそして再度入れるための手段も与えられる。

本発明の他の好ましい態様は、血液または血液画分の体外処理のための装置内で吸着剤サスペンションを循環させるための方法を提供する。本発明の方法は膜によって分離された収着剤循環回路及び血液循環回路を有する装置を与える工程を含み、膜は収着剤サスペンションにかけられる交互の正圧及び負圧に応答して膨張及び収縮するために柔順に (compliantly) 形成されており、そしてそれによって収着剤サスペンション循環回路を通して収着剤サスペンションを進める。アキュムレータ貯蔵器が与えられ、そして収着剤サスペンション循環回路に流動的に連結されており、そしてアキュムレータ貯蔵器にかけられる交互の負圧及び正圧に応答して収着剤サスペンションを蓄積しそして追い出すために操作できる。それによって、アキュムレータ貯蔵器は収着剤サスペンション循環回路へ交互の負圧及び正圧を伝達する。本方法はさらに、交互の正圧及び負圧をアキュムレータ貯蔵器にかけてこれを収着剤循環回路へ伝達し、そして柔順な膜を膨張及び収縮することによって収着剤サスペンションを収着剤サスペンション循環回路を通して進めることを含む。

本発明の他の好ましい態様は、血液または血液画分の体外処理のための装置を提供する。本装置は膜によって分離された収着剤循環回路及び血液循環回路を有し、膜は収着剤循環回路にかけられる交互の正圧及び負圧に応答して膨張及び収縮するために柔順に形成されており、そしてそれによって収着剤サスペンション循環回路を通して収着剤サスペンションを進める。アキュムレータ貯蔵器が収着剤サスペンション循環回路に流動的に連結されており、そしてアキュムレータ貯蔵器にかけられる交互の負圧及び正圧に応答して収着剤サスペンションを蓄積しそして追い出すために操作できる。それによって、アキュムレータ貯蔵器は収着剤サスペンション循環回路へ交互の負圧及び正圧を伝達する。本装置はさらに、アキュムレータ貯蔵器に流動的に連結された、正圧及び負圧源を含む。交互の正圧及び負圧がアキュムレータ貯蔵器に交互に負荷されたとき、これらは収着剤循環回路へ伝達されて、柔順な膜を膨張及び収縮することによって収着剤サスペン

ションを収着剤サスペンション循環回路を通して進める。

従って、本発明は血液、血液血漿または血液濾液から蛋白-結合及び中分子量の血液毒素のより多くの除去が達成できる方法及び装置を提供し、これたによって、種々の異なったタイプの体外処理装置の吸着剤側での収着剤の効率的な循環が達成される。本発明の他の目的、特徴及び利点は以下の説明から明らかであろう。

図面の簡単な説明

図1は、本発明において使用できる、好ましい圧力／真空中で操作される透析システムの透視図である。

図2は図1の透析システムの水 (hydraulic) 系の概略図である。

図3は、図1の好ましいダイレクト圧力／真空中で操作される透析システムの操作のメカニクの概略図である。

図4は、中空繊維血漿フィルターと連続して図1のシステムを組み込んだ結合装置の水系回路の概略図である。

図5 (a) は、図1のシステムと図4の結合装置内の血漿フィルターとの間の、数回のインフロー・アウトフローサイクル中の血液側の圧力曲線を示す。

図5 (b) は、図4の結合装置の血漿フィルター膜パッケージ内の収着剤側の圧力曲線を示す。平均の血液-収着剤圧力差はほぼゼロである。

図6 (a) は、塩水から (上線) 及び豚血漿から (下線) のプロモスルフタレイン (BSP) の結合についてのラングミュア等温式を示し、これは最初に木炭に結合した。

図6 (b) は、非抱合ビリルビンの豚血漿からの結合についてのラングミュア等温式を示し、これは最初に木炭に結合した。

好ましい態様の説明

本発明の原理の理解を促進するために、ある態様が参照され、そして特定の語句がこれらを記述するために使用される。しかし、本発明の範囲の限定は意図されず、本発明に関連する技術に当業者に当然想起されるように、本明細書中に記述される本発明の原理の変更、さらなる修正及び応用が考えられる。

上に示したように、本発明の1つの好ましい態様は、血液または例えば血漿濾過（血漿は膜を通して濾過される）若しくは血液濾過（中程度の分子量の分子（約300～約10,000の分子量）が膜を通して濾過される）のような濾過による血液または血液画分の体外処理のために使用できる方法に関する。本方法は蛋白結合血液毒素及び中分子量の血液毒素を含む毒素の安全な、一貫した、そして効率的な除去を提供する。この濾過は単独で、または血液若しくは血液画分の透析、例えば1992年2月6日出願の私の先の米国出願07/832080

号（その全体が参照によって本明細書中に組み込まれる）中に記述される透析装置及び方法と組み合わせて使用できる。同様に、この先の出願中に記述される有利な収着剤循環システム及び方法は、中空繊維血漿フィルター及び血液フィルター（hemofilter）を通して収着剤サスペンションを進めるのに有効であり、そして膜によって分離された血液側及び収着剤側を有する種々の体外処理装置を通して収着剤サスペンションを進めることに一般に適用でき、そして出願人の発明の一部を形成する。

本発明において使用される収着剤サスペンションは粉末化された表面吸着剤、生理学的電解質及び高分子流れ誘導剤を含むことができる。一般にこれらの成分は患者の血液内からの物質の望まれる除去及びその中での電解質バランスを達成する一方、収着剤サスペンションの安定性及び流動性を維持するのに有効な量で存在する。本発明において使用される血漿濾過膜は可能性としてエンドトキシンを通し得るので、収着剤サスペンションが測定し得るエンドトキシンを含まないことが好ましい。一般的な収着剤サスペンション製造技術はこれらの目的のために満足なものであるが、必要であればサスペンションを消毒するかまたは殺菌する手段、例えば熱または放射（例えばガンマ線放射）を、可能性としてエンドトキシン若しくは他の有害な物質を生み出し得るバクテリアまたは他の微生物の増殖が実質的にないことを保証するために採用してもよい。

粉末化された表面吸着剤は本技術分野の当業者に既知の多くのものの1つでよいが、好ましくは粉末化活性炭である。さらに、粉末化された表面吸着剤は好ましくは約100ミクロン以下の平均粒子直径を有する。さらに好ましくは、こ

の平均粒子直径は約50ミクロン未満で、粒子の90%以上が約75ミクロン以下の直径を有する。直径75ミクロンを越える粒子は必要であればふるい分けられる。1例として、適切な微粉末化活性炭は米国フロリダ州ジャクソンビルの American Norit Company, Inc. から入手でき、これはふるい分けして記述したものより大きな粒子を除去できる。

高分子流れ誘導剤は収着剤サスペンション配合物の安定性を維持する（すなわち、サスペンションから固体が沈降分離するのを妨げることを助ける）ため、及びサスペンションの流れ特性を維持するために作用する。1つの望ましい流れ誘導剤は、非イオン性のヒドロキシル含有ポリマー（グリセロール誘導体など）である。このタイプの適切な薬剤は米国ニュージャージー州パーシパニーのBASF Wyandotteから「Pluronic」の商標で入手できる。これらのPluronicポリオールはプロピレングリコールのポリオキシアルキレン誘導体である。現在まで、出願人は、流れ誘導剤及び脱泡剤の両方として機能するPluronic F68を使用している。好ましいサスペンションに含まれる他の流れ剤はマクロ網状ポリビニルピロリドンである。

サスペンション配合物中に含まれる電解質のタイプと量は患者の特定の必要性に依存し、そして医者または本領域に熟達したものによって容易に決定される。典型的には、電解質はナトリウム及び塩化物（例えば所望によっては塩化ナトリウムとして与えられる）を含み、そして重炭酸塩、カリウム、カルシウム、または患者内で調節されるべき電解質も含むことができる。しかし、示したように、電解質のタイプ及び量は患者の必要に依存して広く変化し得る。

収着剤サスペンション配合物は、患者の血液内で発生し得るイオン性化学物質（アンモニア等）を結合するイオン交換物質をも含むことができる。樹脂及びゼオライトのような他の物質を含む多くの適切なイオン交換物質が本技術分野において既知である。もし含めるときは、イオン交換物質は好ましくはカチオン交換樹脂であり、これはナトリウムまたはカルシウムが含まれている。例えば、現在まで、ナトリウムポリスチレンスルホネートが好ましい物質である。

表面吸着剤、電解質、流れ誘導剤及び他の何らかの添加剤は全体として収着剤

サスペンション配合物の約5～30重量%を占め、残りが水である。典型的には、固体収着剤はサスペンション配合物の約2～25重量%を占め、電解質はサスペンション配合物の約1～5重量%を占める。これらのパラメーター中で、さらに

好ましいサスペンション配合物は約2～20%の粉末化表面吸着剤、約10%までのイオン交換物質、及び約1%までの流れ剤（ポリオール及び／またはポリビニルピロリドン等）を含む。

収着剤サスペンションは、生存できる肝臓細胞（例えば異種または同種細胞）を単独で、あるいは1種以上の吸着剤及び上述の他の物質と組み合わせて使用して、毒素の効果的な除去を補助することかできる。例えば、DixitらのHepatology 1990:12:1342に記述されるように、肝細胞は適切なドナー組織から単離され、精製され、そしてポリマー中に微小封入される。これらの微小封入された細胞は次に収着剤サスペンション中で直接使用できるが、使用前にDixitら、Transplantation 1993;55;616～22によって記述されるように使用まで低温保存することができる。肝細胞がそのように使用されるとき、血漿は血漿フィルター膜を通過することによって血液から効率的に分離され、蛋白及び毒素は対流して膜の外側を循環する細胞と接触する。細胞が毒素に働いた後、血漿は膜を通じて患者内へと戻る。

血漿濾過または血液濾過装置及び方法と関連して、血液の血漿濾過または血液濾過において使用されることが既知の多くの中空繊維膜があり、そして本領域の当業者は本発明において適切な膜を容易に選択及び使用できる。このような膜は、例えばセルロース膜（酢酸セルロース等）であることができ、これは血漿蛋白（例えば血漿濾過において）及び／または中分子量の血液毒素（例えば血液濾過において）で適切には約50,000以上、例えば50,000～6,000,000の分子量カットオフを有するものの通過を許容するのに十分に大きい孔サイズを有する。適切な血漿濾過及び血液濾過膜は、例えばF-80（50000分子量カットオフ：カリフォルニア州ウオルナットクリークのFresenius USA）、Altrex140（70000分子量カットオフ：フロリダ州

マイアミレイクスの Althin Medical, Inc.)、CT190G
(60000分子量カットオフ：イリノイ州デアフィールドの Baxter) 及
び Plasmaflo AP-05H (L) (約1000000分子量カット

オフ：日本、東京のアサヒメディカルコーポレーション) の名称下で既知のもの
を含む。さらに好ましい血漿濾過及び血液濾過膜はアルブミンまたは中程度の分
子量の分子を通し、かつさらに大きな分子に対する選択性を有する孔サイズを有
し、従って毒素を除去する一方他の血液機能への潜在的な干渉を最小にする。例
えば、Plasmaflow AP-05H (L) 血漿分離器 (0.5平方メー
トル) は、一方向濾過の間アルブミンを約5%拒絶するが、マクログロブリンを
約80%拒絶する。

本発明において使用するときの透析と組み合わせて、血液のような体液の透析
における用途のために既知の多くの透析器膜があり、そして本領域における当業
者は本発明において適切な膜を容易に選択及び使用できる。1つの適切な膜はセ
ルロース膜、特に再生された銅アンモニウムセルロースから成るもの (Cupr
ophan) である。

血液または他の流体の単なる血漿濾過及び血液濾過 (そして透析ではない) が
望まれる環境では、透析装置内の膜は透析膜である必要はなく、従って血液及び
その成分に対して不透過性であるもの、例えば適切な柔順なプラスチックフィル
ムから形成された膜であってもよい。さらに、単なる血漿濾過及び血液濾過が望
まれる場合には、透析装置は全く必要ではなく、そして収着剤サスペンションを
中空繊維膜の外側に対して循環させる一方、膜の内部を通して血液または他の流
体を通すどのような手段でも適切である。例えば、中空繊維膜カートリッジは、
収着剤サスペンションで満たされた容器への、収着剤側連結を有することができ
る。収着剤サスペンションが例えばローラーポンプによってカートリッジを通っ
て循環する間、血液側の圧力変化 (ローラーポンプによって自動的に作り出さ
れる) が膜を横切る血漿または他の流体の望まれる2方向フローをつくり出す。
このようなシステムは大きな単純性及び低いコストでもって蛋白結合毒素または
中分子量毒素の高いクリアランスを与える。

本発明の進歩的な血漿濾過及び血液濾過法は、下記の実施例1及び2にさらに

詳細に記述されるように、平行プレート透析器を含み、かつ収着剤サスペンション配合物を透析物側での交互の負圧及び正圧の直接の負荷によって向流モードで移動させる、好ましい透析装置と結合して有利に行われる。好ましいシステムはまた、収着剤サスペンション配合物のわずかな戻り及び前進運動をつくり出し、これは攪拌し、部分的に混合し、そしてサスペンションの沈降を防ぐことを助ける。

本発明の体外血液処理は、昏睡及び肝不全の疾患を安全にそして効率的に処置するため、並びに改善された生理学的及び神経学的な患者の状態によって証明される患者の臨床状態を改善するために使用できる。本発明の方法は薬剤の過投薬を（高度に蛋白-結合薬剤（すなわち75%以上の蛋白結合）のものでさえ）処理するのにうまく使用できる。本発明の方法及び装置は腎不全、尿毒症、または血液からの毒素の除去によって利益を受ける他の状態を処置するのに有効であることが予想される。さらに、本発明の血漿濾過及び／または透析法は血液濾過の限外濾液から毒素を処理及び除去し、そして処理された限外濾液を血液に戻すために血液濾過において使用できる。この方法において、大量の無菌置換物液体の使用が改良されるかまたは削除される。

本発明は、本発明の例示であり、そして限定ではない次の特定の実施例を参照して記述される。

実施例1

好ましい、真空／圧力で操作されるフローズルー透析システムの操作及び成分

図1は標準的な病院のカート上に置かれた好ましい透析システム11の透視図であり、これは本発明の方法において使用できる。一般に、好ましい透析システム11は1987年4月28日出願の私の先の米国特許第4661246号に開示される透析装置にいくつかの面において類似しており、この特許は参照によって全体を本明細書中に組み入れる。しかし、血液の透析器を満たしそして空にする

ために、本システムは、透析物の正及び負の圧力変化を与えるために、圧力及び

真空の直接の適用を使用する。このことは血液の流れを増し、そして収着剤サスペンション配合物の混合を高め、そして透析膜を横切る最適の化学勾配を維持する。

図1を続けて参照すると、透析システム11は機械の基部12、カバー14を備えた貯蔵タンク13、収着剤サスペンション物質の入った収着剤バッグ15、ディスポーザブルのバック16（プレート透析器が入っている）、及びパワー供給源17（機械基部に真空、圧力、及びDC電力を与える）を含む。ここで図2及び3をも参照すると、図2は透析システムの水系配置であり、図3は、インフロー及びアウトフローの間の各々のシステムの操作の部分A及びBにおけるメカニク及び水系の概要を与える。一般に、以下の議論において、数字20～47はディスポーザブルのバック16上の成分を示すのに使用されるが、数字50以上は機械基部12の成分を示すのに使用される。図1において、機械基部12及びディスポーザブルのバック16は分けて示される。もちろん、共に使用する際に、バック16は機械ベース12に取付けられ、そしてその各々の成分は概して以下のように組み立てられる。

貯蔵器22の頂部ポート21からの真空／圧力ライン20は機械基部12上の真空圧力ポートに連結され、これはパワー供給源17内の各々の源から真空及び圧力を供給する。プライム（prime）チューブ23はプライム／洗浄クランプ51の上側内に、そしてプライム流体センサー52を通じて収容される。血液インフローチューブ24はプライム洗浄クランプ51、血液インフロークランプ53及び血液インフローセンサー54の下側内に収容される。血液アウトフローチューブ25は血液アウトフロークランプ55及び血液アウトフローセンサー56内に収容され、そして流体レベルセンサー57は貯蔵器22の上に置かれる。レインフセート（reinfusate）チューブ26はレインフセートポンプ58及びレインフセート流体センサー59内に積載される。透析物チューブ27（Y分岐の前）は透析物ポンプ60及び水ポート61に連結されたその端の中に積載される。

透析チューブ28のブランチ（Y分岐の後）は透析器30の透析物入口29に連結され、これは透析物イン クランプ62内に収容される。濾液ライン31は

濾液ポンプ63内及び濾液流体センサー64内に積載される。濾液ライン31はガス抜きされた濾液廃棄バッグ32にも連結される。3リットルの無菌水を貯蔵器タンク13に加える。収着剤バッグ15を貯蔵器カバー14から吊るす。チューブ33（透析物入口29に到る）及び34（貯蔵器23の出口ポートにつながり、そしてライン36を介して透析物出口35にも連結されている）は、収着剤バッグ37内に備えられそしてつながっているライン37及び38に連結される。

次の工程が無菌状態で実施される。血液インローライン24及び血液アウトフローライン25は透析器の血液入口39及び血液出口40にそれぞれ連結される。レインフセート溶液（例えばCaCl₂溶液及び適切な量のKCl及び／またはNaCl溶液）はレインフセートバッグ41内に注入される。レインフセートライン26はレインフセートバッグ41に連結され、そして該ライン中のドリップチャンバーが部分的に満たされる。プライムチューブ23がプライミング流体、例えば5%デキストロースを含むプライム瓶42に連結される。望まれる場合には、交換流体を流体交換ライン43を介して供給できる。

従って、上記の組立の後、血液インフローチューブ24及び血液アウトフローチューブ25は単一のアクセスライン44からクランプ53及び55並びに光学モニター54及び56を通じて通過し、透析器30の血液側の頂部開口部39及び底開口部40に連結する。円筒貯蔵器22を透析器30の透析物側の頂部開口部35の透析物スペースに取り付け、そして貯蔵器22内の交互の強い真空（すなわち負圧）及び穏和な正圧（流体レベル上のポート21を通じてライン20によって提供される）が交互に透析物を貯蔵器22の内部に引込み、そして貯蔵器22から透析物を出し、これらが透析器30の膜を膨張及び収縮させる（矢印によって示される、図5）一方自動的に制御された血液のインフロックランプ及びアウトフロックランプ53及び55が透析器30を通して血液を250 mL／分（5サイクルにおいて）までの平均速度で1方向に通すことを保証する。インフ

ロー／アウトフローサイクル時間の比は、約1.45の比で最小約200 mL／時から約2.45の比で約600 mL／時までの限外濾過速度を決定する。

特定の実施例において使用される好ましい透析システム11において、透析器は、再生された銅アンモニウムセルローズ（Cuprophane）から成る透析膜を有し、かつ約3000ダルトンのファンクショナル分子量カットオフ（すなわち約3000ダルトン以下の分子のみが膜を通過する）を有する1.6m² COBE平行スクリーンプレート透析器であった。

従来既知の透析システムに反して、本発明に使用するシステムは単なる透析溶液の代わりに透析物中に収着剤サスペンションを含む。サスペンションの流れは概して向流であり、そしてアキュムレータ22及び透析器30の間で両方向であり、そして透析器30及び収着剤貯蔵器15の間を循環する。

要約すると、血液の最初の部分（特に図3Aを参照）がインフローする間、透析物インフローライン33上のクランプ62が開き、収着剤サスペンションが収着剤貯蔵器15から透析器30全体を通して流れ、センサー57のレベルまでアキュムレータ22を満たす。次に、クランプ62は閉じ、そしてインフローの残り及びアウトフローの全ての間閉じたままであり（特に図3Bを参照）、そのときアキュムレータ22内の圧力がいくらかのサスペンションを透析器30に戻しそしていくらかを1方向バルブ45を通過させて透析物返却ライン34を介して貯蔵器15へ戻す。典型的な操作において、1分あたり約900mLの収着剤サスペンションがアキュムレータ30に流れ込む（5サイクルにおいて）。600mLの収着剤サスペンションが透析器30に流れて戻り、そして300mLはアキュムレータ22から収着剤貯蔵器15に流れ込む。このことは透析器膜の膨張及び収縮と共に、収着剤サスペンションを透析器膜表面において十分に混合された状態に保つ。典型的な血液側圧力及び透析物側圧力、並びにこのような操作時間中の透析器の血液容積を図4中に示す。分かるように、血液側及び透析物側圧力は正圧及び負圧の間で交互するが、プレート透析器のスプリング動作

は血液側から透析物側への正圧勾配が絶えずあることを保証する。

1つの適切なシステムにおいて、収着剤バッグ15は最初に、乾燥した収着剤物質を含み、これに対してシステムが自動的に1.5リットルの無菌水を貯蔵タンク13からプライミングの間にポート61を介して加える。この操作は透析物

ポンプ60によって行われる。以下に与える実施例について、バッグ15内の収着剤物質は次の通りである：

- ・ 140 gの粉末化木炭（300000平方メートルの表面積、5～53ミクロンの平均粒子直径、70ミクロンの最大粒子直径）
- ・ 80 gの陽イオン交換材料（ナトリウムポリスチレンスルホネート、PSS、80 meqの官能結合）
- ・ 1.5 gのPluronic F68
- ・ 3.0 gのポリビニルピロリドン（PVP）
- ・ プライミングの後に透析物収着剤サスペンション中で生理学的出発濃度を生じる、重炭酸ナトリウム及び塩化ナトリウム（ナトリウム=140 meq/L、重炭酸塩=35 meq/L、塩化物=105 meq/L）。

この透析システムの血液側についてのプライミング流体はチューブ23を介して血液インフローチューブ24に取り付けられた容器42からの1リットルの5%デキストロースであった。プライミングの間、プライミング/洗浄クランプは自動的にプライムチューブ23を開く一方、血液インフローチューブ24を閉じる。従って、プライミング流体は血液よりもシステム内に引き込まれる。グルコースは透析器30の膜を横切って通過し、そして20 gが木炭と結合し、一方塩化ナトリウム及び重炭酸塩はサスペンションからプライミング流体へと通過する。透析の間、グルコースは木炭から分離して患者へと戻る（患者のグルコースが非常に高くない限り）。無菌塩化カルシウム及び塩化カリウムのレインフセートは、処置の間を通して漸減速度でレインフセート容器41からレインフセートポンプによってチューブ26を通してアウトフローライン25内に送られて、陽イオン交換材料による除去を相殺する。

本システムは、操作を安全、単純及び高度に自動化するための種々の次のセンサーを含む：

- ・ 機械の全体の頂部を測り、限外濾過された容積及び患者に戻る容積を測定するためのスケール；
- ・ インフローライン及びアウトフローライン24及び25内の泡沫、泡、血液

の粒子を測定するための血液センサー、並びにインフローライン24上のフロー速度を測定するための血液センサー（54及び56）；

- ・膜の血液漏れがある場合に、収着剤サスペンション内のヘモグロビンを化学的に検出するためのヘモグロビンセンサー46。この機能のために、濾液コレクター47が透析物流体の固体を含まない試料を、ヘモグロビンが存在すると色が変わる血液グロビンセンサーテープに供給する。このテープは透析物の試料で自動的に濡らされ、発色され、レフレクトメーターによって色変化がモニターされる。テープの濡れは濾液ポンプ63によって制御され、このポンプは過剰の濾液をチューブ31を介して収集容器32へ送る；

- ・すべての流体で満たされたライン上の空ラインセンサー；

- ・収着剤バッグ15を囲む貯蔵タンク13内の流体の温度センサー（加熱素子によって最適には約37℃～40℃に加熱され、また本機械内に与えられる）。

次のものを含むシステムのコンピュータが処置の多くの工程を自動化する：

- ・機械のプライミング、全ての空気が除去されたことを決定するためのラインの観察；

- ・望まれる最終重量が得られたときまたは制御中の、患者への流体の返却（後者の場合には、望まれる最終重量に到達するように自動的に限外濾過を調節する）；

- ・透析器及び血液ラインの処置の最後における洗浄；並びに

- ・各処置の進行に関するデータの記録、蓄積及び移動。

実施例2

結合された透析／血漿濾過または血液濾過装置

図4は、本発明に従う結合された透析／血漿濾過または血液濾過装置の水系を示す略図である。示されるように、本装置は中空繊維膜装置（HFD）に連続して連結されている平行プレート透析器（PPD）を組み込んでいる。この点に関して、本発明がそのように結合された装置に限定されないこと、及びHFDが血液処置のための単一の装置として使用できることが容易に理解されるであろう。さらに、PPDと組み合わせて使用されるとき、HFDはPPDの収着剤循環側

内のどこかの適切な位置にでも組み込むことができる。好ましくは、約0の正味流れを有する、HFDの膜を横切る高い2方向血漿流れが達成されて、収着剤容積の増加（これはアルブミンの分布の体積を増加し、そして患者からのアルブミンの損失を増す）を防止するように組み込まれる。またHFDは望ましくは150 mL/分を越える血液処理速度を与えるように組み込まれ、膜を横切る高い濾過速度を許容し、そして蛋白結合物質または中分子量の物質の高いクリアランスを許容する。

図示した配置において、HFDはPPDと連続して連結されており、収着剤貯蔵器を出る収着剤サスペンションは最初にPPDを通して次にHFDへと通過する。さらに詳細には、収着剤は最初に収着剤バッグ101からPPDの収着剤入口102内へと引かれる。収着剤は収着剤出口103を出て、そしてアキュムレータ貯蔵器104内に引かれ、その後アキュムレータ貯蔵器104から排出されチェックバルブ105を通過する。収着剤サスペンションは次にHFD入口106内に入り、HFDの外部チャンバーを通してHFDパッケージ内の中空繊維107の外表面と接触する。収着剤サスペンションはHFDを出口108から出て、そして血液漏れ検出器109を通して収着剤バッグ101に戻る。PPDは上の実施例1に記述したように適切に操作される。この様式において、収着剤サスペンションはまた、HFD内の膜の表面において効率的に攪拌され混合される。

さらに、交互の正圧及び負圧がアキュムレータ貯蔵器104を介して収着剤回路にかけられるとき、チェックバルブ105は正圧がHFD収着剤側に負荷されるのを妨げ、そして断続的な正圧のみを生み出す（図5（b）参照）。このシステムにおいて、血液側の圧力（図5（a）参照）及び透析物側の圧力が各々のサイクルについて変化するが、平均してバランスがとれており、従って各々のサイクルにおいて2方向であるが正味0の濾過である流れを生む（PPDの限外濾過、数百mL/時を相殺する、血液濾過に対する正味の収着剤がHFD内に存在する。）。）。。

血液側では、血液は、中間で貯蔵器11からの塩水の添加を受けて、患者アク

セスからPPDの血液入口110内に通過する。透析膜（不透過膜と対立するものとして）はPPD内に取り付けられ、血液が上述のようにPPD内で透析される。次に血液は出口112を通過してPPDを出て、そしてHFDの中空繊維の内部流路に入る（商業的なHFD装置は多数の中空繊維膜を含むパッケージを有する。この点において、収着剤側にかけられた交互の正圧及び負圧が中空繊維膜を横切る血漿の2方向流れを起こす。すなわち血液血漿は中空繊維膜を出て、そして次に再度中空繊維膜に入る。血液フィルターまたは血漿フィルター膜の外側、中程度の分子量の毒素及び／または血漿蛋白（毒性物質が結合した蛋白を含む）が収着剤サスペンションと接触する。毒性物質は吸着剤に吸着され、そして血漿濾過の場合には、蛋白（今や毒素を含まない）は中空繊維膜内に戻される。従って、血液の効率的な血漿濾過または血液濾過が、血液がHFDを通過して流れるときに達成される。血液はHFDを出口103を通過して出て、そして患者アクセスを通過して患者に戻る。

血液側及び収着剤側の圧力は使用する特別のHFD装置によって変化する。従って、特別のHFD装置によっては濾過速度を測定するためにインビトロの試験が行われることができ、そしてシステムを操作する真空及び圧力はゼロの正味濾過を達成するために調節される。さらに、血液の流れを最適化するために、インフロー／アウトフロー時間の比に対する調節が行われ得る。結合されたPPD／

HFDシステムは実施例1に記述されたシステムのように、収着剤バッグを含む装置の全体の頂部を量ることによって限外濾過の速度を測定する。しかし、目的は約ゼロの正味限外濾過であるから、実施例1のシステムの長いインフロー時間は必要ではない。より良好な血液流れはほぼ等しいインフロー及びアウトフロー時間を使用して得られる。インビトロの試験中、例えば豚の血液を使用して、運転圧力は上のように調節され、そして正味血液流れが（各サイクルの間の3リットル容器の重量変化によって）決定できる。次にインフローアウトフロー時間を調節して最大血液流れを与えることができる。好ましくは実施例1のシステムの200～225 mL／分の平均血液流れが維持される。

実施例3

透析／血漿濾過または血液濾過による血液の処理

木炭は、非常に効率的に中分子量の分子及び蛋白結合毒素を吸着し（図6（a）及び6（b）を参照）、血漿及び塩水からのBSPの吸着及び血漿からのビリルビンの吸着のラングミュア等温式を与える。以下の検討において、実施例2に記述されるPPD/HFD装置がいくつかの蛋白結合物質及び中分子量の物質の血液からのクリアランス速度を決定するために使用された。3リットルの新鮮な豚血液に種々の物質（下の表1に示す）を加え、血液をPPD/HFD装置を使用して処理した。処理の数時間の間、一定の濃度を維持するために設計された速度で物質を血液に連続的に注入した（システムの予想されるクリアランスによって計算した）。このクリアランスを次に定常状態濃度の物質による注入の速度で割って決定した。血液容積が変化すると、そのときは変化はクリアランスの計算に含まれた。結果を表1に示す。表1中、「Creat」はクレアチニン、「Bili」はビリルビン、BSP、及び「Vanco」はバンコマイシンである。これらの内で、クレアチニンは小さな非蛋白結合物質であり、ビリルビン、Ela vil及びBSPは小さな高度に蛋白に結合した分子であり、そしてバンコマイシンは中分子量の非蛋白結合物質である。

表 1

血液流れ及びクリアランス (mL/分)

膜	平均O b.	Creat	Bili	B S P	Elavil	Vanco
PPDのみ	200	140	0	0	12	0
F-80	150	130	12	n/a	40	—
Altrex 140 (70k)	180	130	5	n/a	—	—
Althin★	140	90	5	n/a	19	37
CT190G	160	85	0	—	—	62
Plasmaflo AP-05H(L)	140	95	43	n/a	n/a	35

— (ダッシュ) = データなし

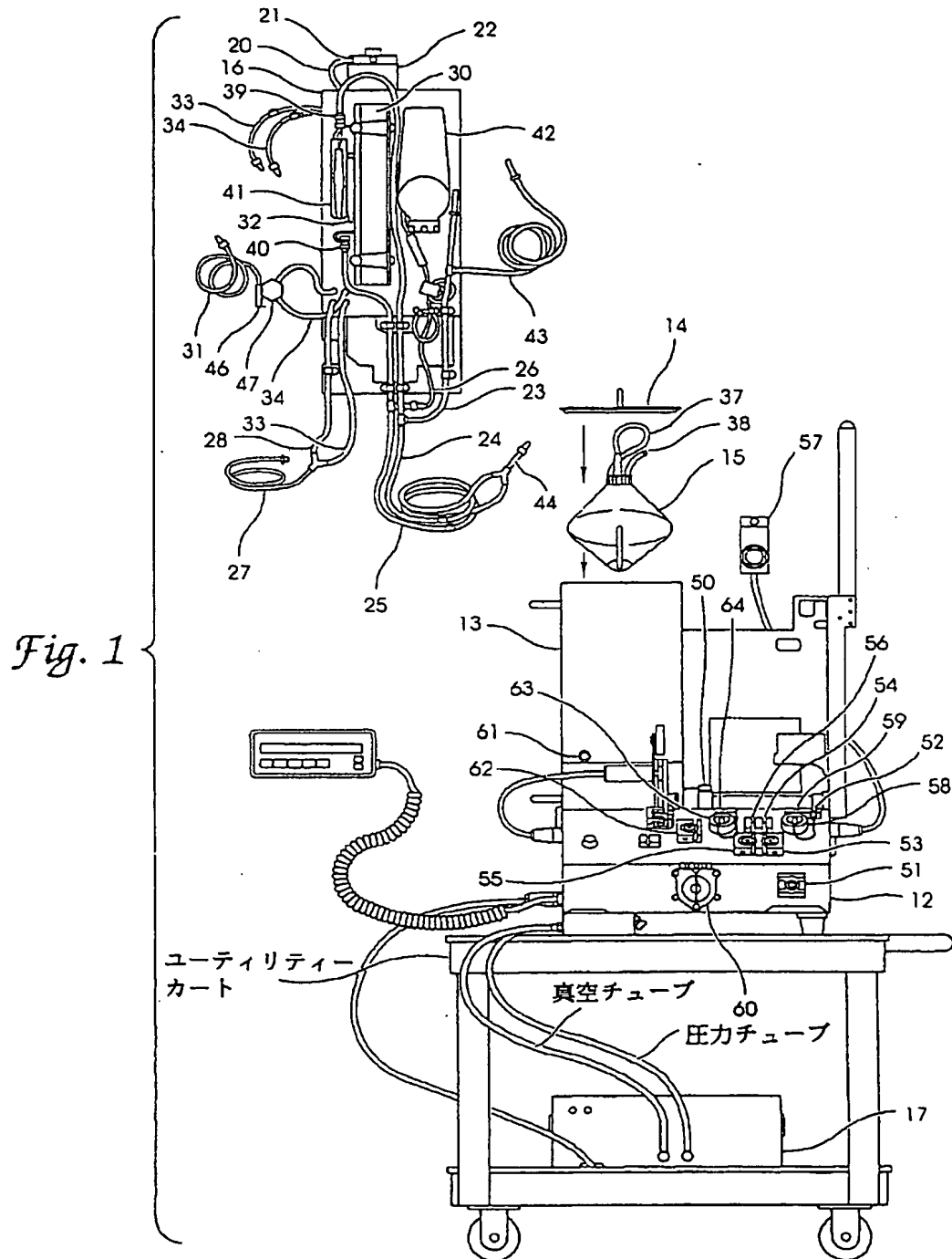
n/a = 現在入手できないデータ

★Althin Medical社からのデベロブメンタルフィルター、分子
量カットオフ=100000

分かるように、HFDの使用は中分子量物質及び蛋白結合物質のクリアランスを有意に増加でき、そしてPPDと結合して使用して、小さなそしてそれより大きな物質（蛋白結合及び非蛋白結合の両方）の効率的な全体のクリアランスを与えることができる。

本発明を図及び以上の説明によって詳細に例示及び記述してきたが、これらは例示であって特徴の限定ではないと見なされ、単なる好ましい態様が示されそして記述されてきたこと及び本発明の範囲内の変更及び修正が保護されることが望まれることが理解される。

【図1】



【図2】

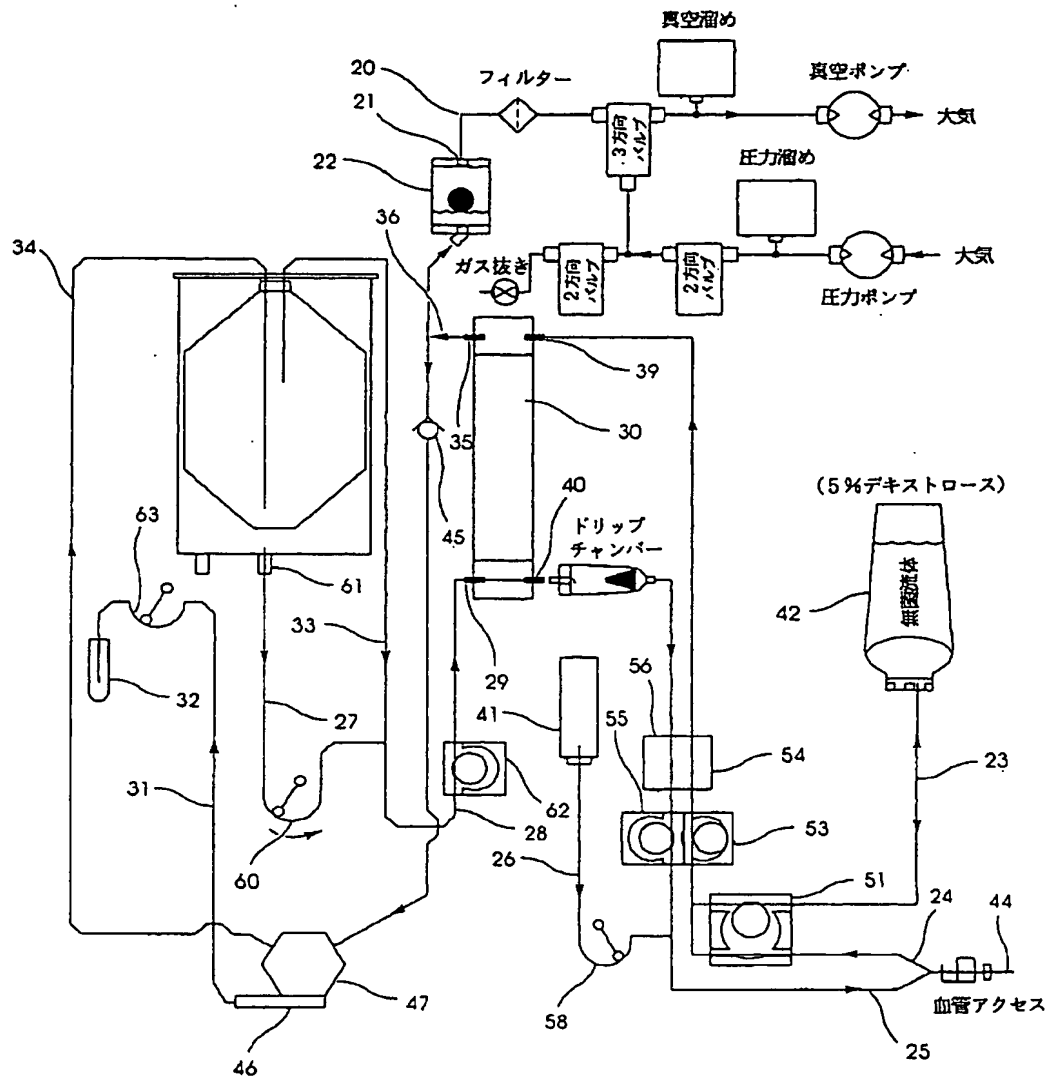


Fig. 2

【図3】

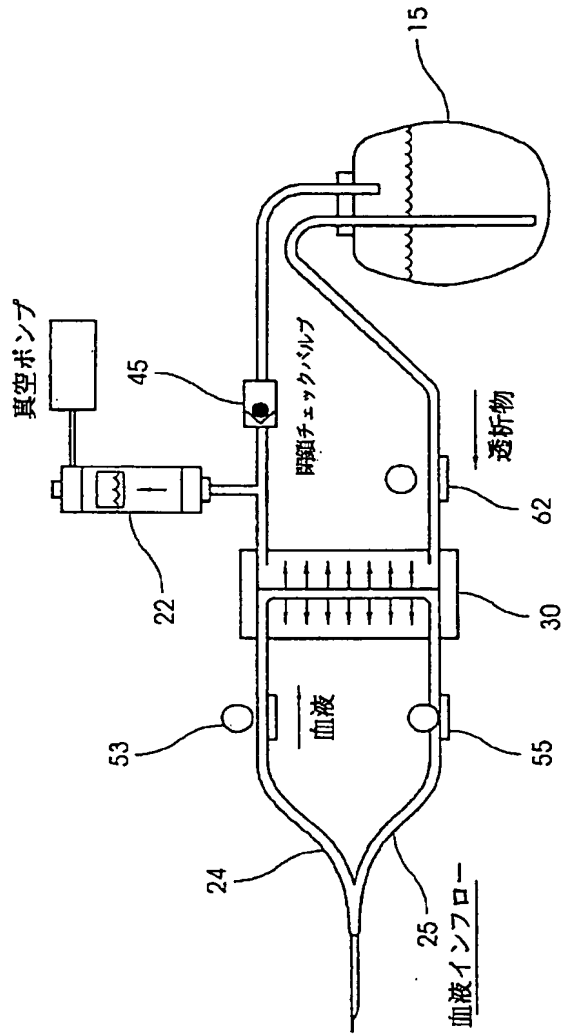


Fig. 3A

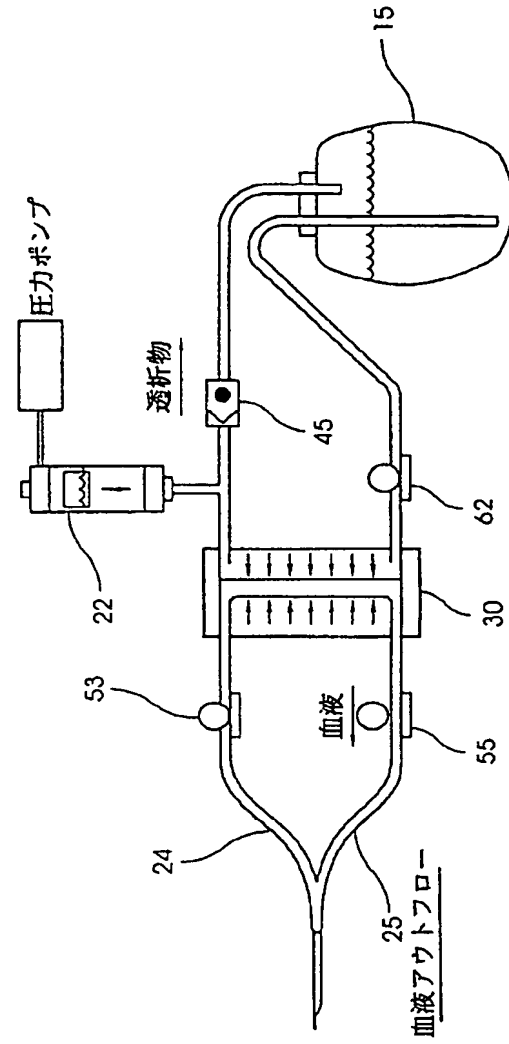


Fig. 3B

【図4】

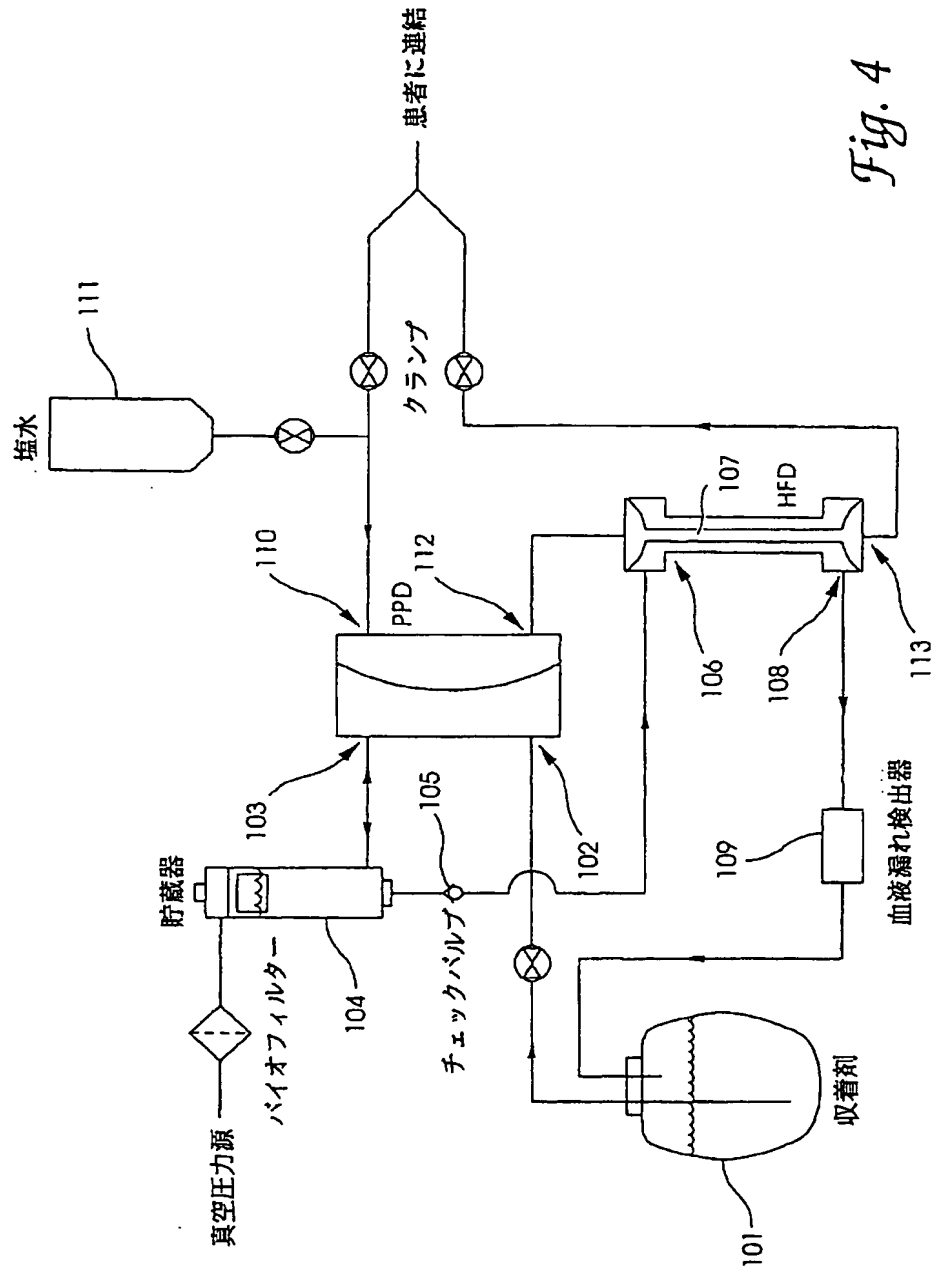
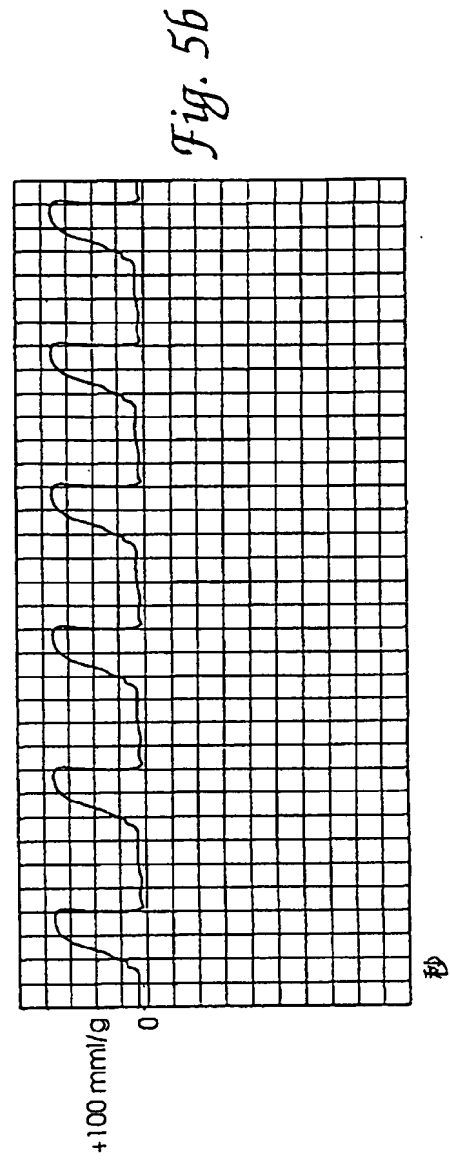
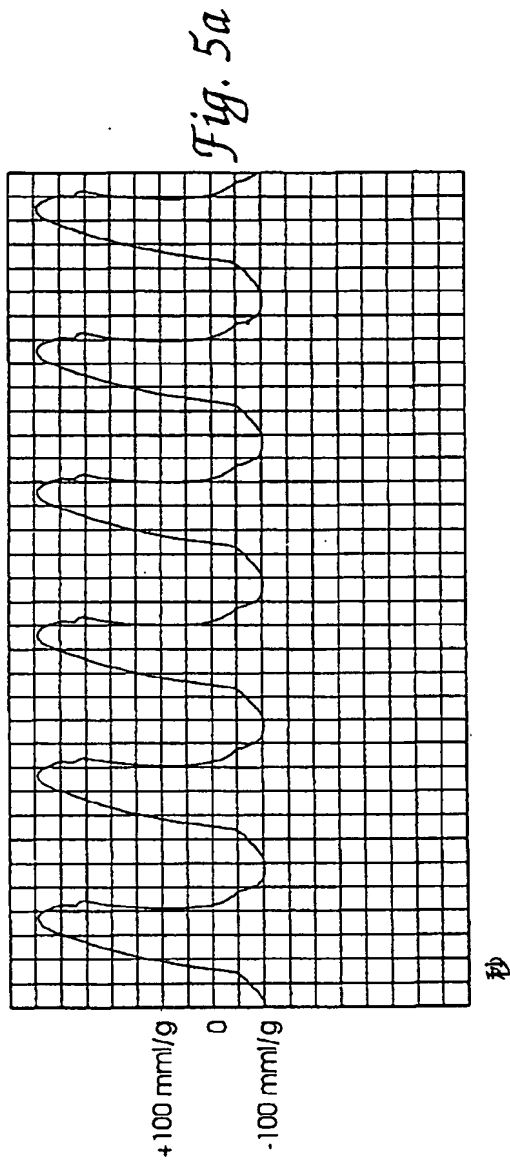


Fig. 4

【図5】



【図6】

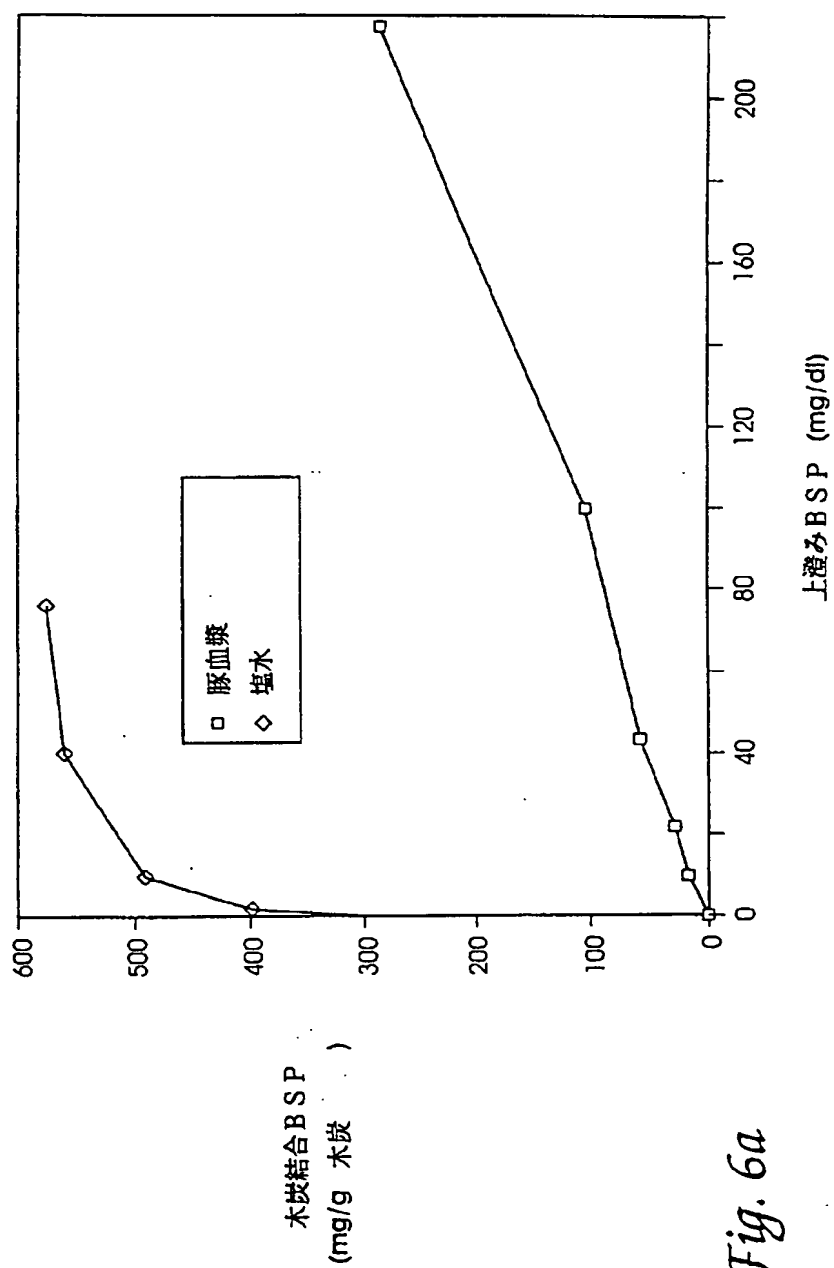
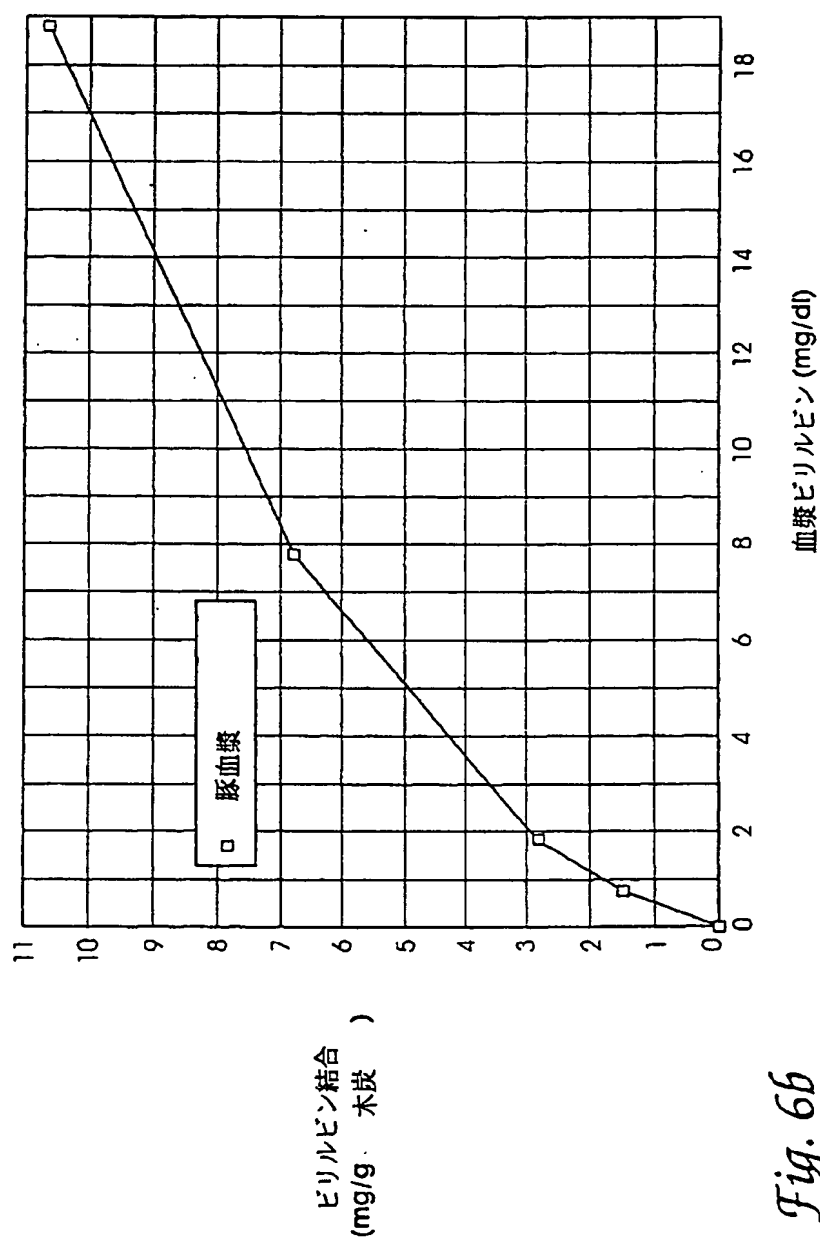


Fig. 6a

【図6】



【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1995年8月9日

【補正内容】

差し替え用紙第8頁の翻訳文：原翻訳文の第5頁18行～第6頁11行（図面の簡単な説明・・・木炭に結合した。）と差し替える

図面の簡単な説明

図1は、本発明において使用できる、好ましい圧力／真空で操作される透析システムの透視図である。

図2は図1の透析システムの水 (hydraulic) 系の概略図である。

図3は、図1の好ましいダイレクト圧力／真空で操作される透析システムの操作のメカニクの概略図であって、それぞれ血液インフローの最初の部分の間（図3A）及び血液のインフローの残りとは血液のアウトフローの間（図3B）のものである。

図4は、中空繊維血漿フィルターと連続して図1のシステムを組み込んだ結合装置の水系回路の概略図である。

図5（a）は、図1のシステムと図4の結合装置内の血漿フィルターとの間の、数回のインフロー・アウトフローサイクル中の血液側の圧力曲線を示す。

図5（b）は、図4の結合装置の血漿フィルター膜パッケージ内の収着剤側の圧力曲線を示す。平均の血液－収着剤圧力差はほぼゼロである。

図6（a）は、塩水から（上線）及び豚血漿から（下線）のプロモスルフトレイン（BSP）の結合についてのラングミュア等温式を示し、これは最初に木炭に結合した。

図6（b）は、非抱合ビリルビンの豚血漿からの結合についてのラングミュア等温式を示し、これは最初に木炭に結合した。

【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1996年1月29日

【補正内容】

差し替え用紙第28～29頁の翻訳文：原翻訳文の請求の範囲と差し替える

請求の範囲

1. 血液毒素を除去するための濾過方法であって、

蛋白結合及び／または中分子量血液毒素を含む流体を、中空繊維膜の内部を通過させること；

前記の通過の間に、中空繊維膜の外表面に対して収着剤サスペンションを循環させること；

前記の通過及び循環の間に、流体またはその画分が交互に中空繊維膜の内部から出てそして中空繊維膜の内部に再度入るように、断続的なパルスの正圧を前記収着剤サスペンションにかけること、ここで中空繊維膜の内部に存在する前記流体または画分は蛋白結合及び／または中分子量血液毒素を含み、前記収着剤サスペンションと接触して、前記流体からの前記毒素の除去および前記毒素の前記収着剤サスペンションへの送出を達成する
を含んで成る前記の方法。

2. 前記中空繊維膜が血液濾過膜であり、これによって中分子量の毒素が前記流体から除去される、請求項1に記載の方法。

3. 前記中空繊維膜が血漿濾過膜であり、これによって中分子量の毒素及び蛋白結合毒素が前記流体から除去される、請求項1に記載の方法。

4. 前記流体が血液である、請求項1に記載の方法。

5. 前記血漿濾過膜がアルブミンを、それより大きな蛋白質に対する選択性を伴って通す、請求項3に記載の方法。

6. 中空繊維膜；

前記中空繊維膜の内部と流動的に連結され、かつ前記中空繊維膜の内部を通して、中分子量及び／または蛋白結合血液毒素を含む流体を通過させるのに適合したポンプ；

前記中空繊維膜を囲むチャンバー、前記チャンバーは収着剤サスペンションの供給源に流動的に連結されている；

収着剤サスペンションを、該チャンバーを通し、かつ前記中空繊維膜の外表面に対して循環させるために適合したポンプ；並びに

中空繊維膜の内部を通して、前記流体またはその画分を交互に前記内部から出しそして前記内部へ再度入れるための手段を含んで成る血液透析装置。

7. 前記中空繊維膜が血液濾過膜である、請求項6に記載の装置。

8. 前記中空繊維膜が血漿濾過膜である、請求項6に記載の装置。

9. 前記血漿濾過膜がアルブミンを、それより大きな蛋白質に対する選択性を伴って通す、請求項8に記載の装置。

10. 前記中空繊維膜の内部と連続して流動的に連結された、前記流体を透析するために適合した透析機器をさらに含む、請求項6に記載の装置。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In. .ational application No.
PCT/US93/00395

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(6) :B01D 61/00, 63/00, 63/02, 63/00, 63/02, 63/03 US CL :Please See Extra Sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : Please See Extra Sheet. Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US, A, 4,056,467 (CHRISTEN ET AL) 01 NOVEMBER 1977, SEE ENTIRE DOCUMENT	1-9
Y	US, A, 4,247,393 (WALLACE) 27 JANUARY 1981, SEE ENTIRE DOCUMENT	1-10
Y	US, A, 4,375,414 (STRAHILEVITZ) 01 MARCH 1983, SEE ENTIRE DOCUMENT	1-10
Y	US, A, 5,211,850 (SHETTIGAR ET AL) 18 MAY 1993, SEE ENTIRE DOCUMENT	1-5
Y	US, A, 5,078,885 (MATSUMURA) 07 JANUARY 1992, SEE ENTIRE DOCUMENT	1-10
Y, P	US, A, 5,328,614 (MATSUMURA) 12 JULY 1994, SEE ENTIRE DOCUMENT	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be part of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 06 MARCH 1995		Date of mailing of the international search report 4 APR 1995
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3210		Authorized officer SUN UK KIM Telephone No. (703) 306-2350

Form PCT/ISA/210 (second sheet)(July 1992)w

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US95/00395

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

US CL :

210/195.1, 195.2, 205, 257.1, 257.2, 258, 321.72, 321.6, 433.1, 435, 500.23, 638, 644, 645, 646, 650, 651, 660,
767, 805; 604/ 4, 5, 6; 436/178; 422/101

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched

Classification System: U.S.

210/195.1, 195.2, 205, 257.1, 257.2, 258, 321.72, 321.6, 433.1, 435, 500.23, 638, 644, 645, 646, 650, 651, 660,
767, 805; 604/ 4, 5, 6; 436/178; 422/101

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	弁内整理番号	F I
B 0 1 D 63/02		9538-4D	B 0 1 D 63/02
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ), AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, E E, FI, GE, HU, JP, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, TJ, T T, UA, UZ, VN		